

Cited Reference 3
No corresponding English
publication is available

MATERIAL SUSTAINEDLY RELEASING MEDICINE

Publication number: JP11310540 (A)

Publication date: 1999-11-09

Inventor(s): YOSHIHARA SATOSHI; KITAMURA YOSHIKI; CHOJU KEN; OKUNAGA KIYOYUKI

Applicant(s): NIPPON ELECTRIC GLASS CO

Classification:

- **international:** A61K47/32; A61K6/00; A61L27/00; A61K47/32; A61K6/00; A61L27/00; (IPC1-7): A61K6/00; A61L27/00; A61K47/32

- **European:**

Application number: JP19980134373 19980428

Priority number(s): JP19980134373 19980428

Abstract of JP 11310540 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a material sustainedly releasing a medicine, capable of being directly bonded to a natural bone, scarcely being damaged and having good workability. SOLUTION: This material sustainedly releasing a medicine comprises the powder of a Ca-containing glass and/or a crystallized glass, polymethacrylate powder (for example, polymethyl methacrylate powder), a methacrylic monomer (for example, methyl methacrylate) and the medicine. The Ca-containing glass or the crystallized glass powder comprises 40-50 wt.% of CaO, 30-40 wt.% of SiO₂, 10-20 wt.% of P₂O₅, 0-10 wt.% of MgO and 0-2 wt.% of CaF₂.

~~~~~  
Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

## \* NOTICES \*

*Machine translation of citation # 3*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1]Drug gradual release material becoming Ca content glass and/or glass-ceramics powder, polymethacrylate powder, and a methacrylate system monomer from drugs.

[Claim 2]Drug gradual release material of claim 1, wherein Ca content glass or glass-ceramics powder consists of 0 to 10% of MgO, and  $\text{CaF}_2$  0-2% with weight percent 40 to 50% of CaO,  $\text{SiO}_2$  30-40%, and  $\text{P}_2\text{O}_5$  10 to 20%.

[Claim 3]Drug gradual release material of claim 1, wherein polymethacrylate powder consists of polymethylmethacrylates.

[Claim 4]Drug gradual release material of claim 1, wherein a methacrylate system monomer consists of methyl methacrylate.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application]This invention relates to drug gradual release material.

[0002]

[Description of the Prior Art]Conventionally, the living body activity cement coupled directly with a natural bone is proposed as a cement material used for the adhesion fixing of the implant material used in the orthopedics field, the oral surgery field, etc., restoration of a bone lacking part, reconstruction of the cranial lacking part in the neurosurgery field, etc. For example, the living body activity cement which consists of the inorganic powder (an apatite, Ca content glass, etc.) and the dimethacrylate system monomer containing Ca, a polymerization initiator, a polymerization accelerator, and a polymerization retarder is known.

[0003]After hardening the above-mentioned living body activity cement in the living body, when Ca ion is eluted from Ca content inorganic powder, it is chemically combined with a natural bone.

[0004]By the way, the drug gradual release material which blended drugs with this living body activity cement for the therapy of the therapy of the extraction part after enucleation of tumor, osteitis, osteomyelitis, etc., etc. is proposed in recent years.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]The cement which blended drugs emits drugs gradually in the living body, and demonstrates drug effect while it fixes an implant material or restores a bone lacking part etc. However, the above-mentioned material has the high Young's modulus of a cured body, and it is easy to destroy, and has the fault that workability is bad.

[0006]The purpose of this invention is to be hard to destroy while coupling directly with a natural bone is possible, and to provide a good drug gradual release material of workability moreover.

[0007]

[Means for Solving the Problem]Drug gradual release material of this invention serves as Ca content glass and/or glass-ceramics powder, polymethacrylate powder, and a methacrylate system monomer from drugs.

[0008]If Ca content glass or glass-ceramics powder used in this invention contacts body fluid, it has the character eluted in  $\text{Ca}^{2+}$  ion, and a cured body can combine it with a natural bone by this. As such glass or glass ceramics, what has 0 to 10% of  $\text{MgO}$  and  $\text{CaF}_2$  0-2% of presentation with weight percent 40 to 50% of  $\text{CaO}$ ,  $\text{SiO}_2$  30-40%, and  $\text{P}_2\text{O}_5$  10 to 20% is preferred. Glass and glass ceramics which have the above-mentioned presentation show high living body activity, and moreover, their mechanical strength is high and they can raise intensity of a cured body. As for content of glass or glass-ceramics powder, it is desirable that it is in 5 to 80% of the weight of a range. When there is less glass powder than this, living body activity is small, and a resinous principle increases too much, and when too conversely large, it becomes impossible for an inflammatory reaction to occur in a circumference organization easily, and to harden. If silane coupling processing of the surface is carried out, while familiarity by a methacrylate system monomer will become good and intensity of a cured body will become large, since the powder surface has a hydrophobic group, the inhibition nature of blood is lost and it becomes easy to harden. In performing silane coupling processing, it is preferred to carry out in weak acid - a neutral region (pH five to about 8). This is because a glass surface will corrode, living body activity will become low, if pH is lower than five, and silane coupling

processing will become difficult if pH is higher than eight.

[0009]Polymethacrylate system powder is an ingredient required for a polymerization of a methacrylate system monomer. Since it is preferred that it is 5 to 80 % of the weight as for the content, and Ca content glass or glass-ceramics powder will decrease relatively if it increases more than this, if living body activity falls and it is too small conversely, while operativity will worsen, A methacrylate system monomer becomes difficult to polymerize and a mechanical strength falls. As polymethacrylate system powder, although polymethylmethacrylate (PMMA) is preferred, methacrylic acid polyester etc. can be used besides this.

[0010]A methacrylate system monomer is a monofunctional nature monomer, and although as high early age strength as a dimethacrylate system monomer is not obtained, since viscosity does not increase rapidly at the time of hardening, it excels in operativity. After hardening serves as elastic polymer, and is stabilized over a long period of time in a body, and a mechanical strength cannot fall easily. Although methyl methacrylate (MMA) currently used in the present orthopedics field is the most preferred as a methacrylate system monomer, it is usable in hydroxy ethyl methacrylate (HEMA), methacrylic acid ester, etc. besides this. As for content of a methacrylate system monomer, 10 to 50 % of the weight is preferred.

[0011]As for a powder-liquid ratio of a powder constituent which consists of glass or glass-ceramics powder, polymethacrylate system powder, etc. containing Ca, and a liquid component which consists of a methacrylate system monomer, it is desirable for powder:fluids to be 50:50-90:10 in a weight ratio.

[0012]A polymerization initiator and a polymerization accelerator are needed when hardening.

[0013]Benzoyl peroxide and tri-n-butylborane etc. can be used as a polymerization initiator. It can also be made a photopolymerization type by using sensitizers, such as dl-camphor quinone. As for an addition of these polymerization initiators, it is preferred that it is 0.1 to 5 weight section to monomer 100 weight section. If more [ when there are few additions of a polymerization initiator than 0.1 weight sections, it is deficient in the effect, and ] than five weight sections, cure time will become short too much to working hours, and actual use will become difficult.

[0014]As a polymerization accelerator, tertiary amine, such as a dimethyl- P-toluidine, can be used and, as for the addition, it is preferred that it is 0.1 to 5 weight section to monomer 100 weight section. If there are few polymerization accelerators than 0.1 weight sections, when polymerizing a monomer, it may have to heat at not less than 100 \*\*, and use at actual space undergoing an operation becomes difficult. If more than five weight sections, cure time will become quick too much and workability will worsen.

[0015]In addition to the above-mentioned ingredient, drug gradual release material of this invention contains drugs further. Although content of drugs changes also with kinds of drugs, about 0.05-10.0 weight sections are preferred to living body activity cement 100 weight section. Although there is no restriction in particular in drugs to be used, since application sites of cement are a bone, a joint, the root of tooth, etc., the following drugs are illustrated.

[0016](1) Although a kind in particular of antibiotic antibiotic is not restricted, it is preferred to use an effective thing to osteitis or osteomyelitis. Especially Cefalexin, cefazolin, SEFANORIJIN, cephalothin, SEFAMU system antibiotics, such as cefaclor, ampicillin, carbenicillin, Penicillin antibiotics, such as sulbenicillin, gentamycin, a dibekacin (Panimycin), Kanamycin, bekanamycin, (Kanendomycin), tobramycin, Peptide antibiotics, such as tetracycline antibiotics, such as macrolides, such as aminoglycoside system antibiotics, such as sisomycin, and an erythromycin, and MINOSAI kuron (Minomycin), bacitracin, a vancomycin, and a polymyxin, etc. are illustrated. A lincomycin, clindamycin, novobiocin, fusidic acid, rifampicin, a neomycin, libido mycin, etc. can be used.

[0017](2) Although a kind in particular of anticancer agent anticancer agent is not limited, cyclophosphamide effective in an osteocarcinoma, osteoncus, myeloma, and an osteosarcoma, ifosfamide, melphalan, ranimustine, etc. are used suitably. In addition, alkylating agents, such as busulfan and thiotepea, methotrexate, 6-mercaptopurine, 5-fluorouracil, cytosine arabinoside, Antimetabolites, such as floxuridine (FUDR) and UFT, a daunomycin, Immune enhancement agents, such as plant alkaloid, such as carcinostatic antibiotics, such as Adriamycin, mitomycin, bleomycin, neocarzinostatin, and methotrexate (MTX), and vinblastine, and vincristine, and Krestin, etc. are mentioned.

[0018](3) Especially as an anti-inflammatory agent anti-inflammatory agent, what has an anti-

rheumatism operation is used suitably.

[0019](3-i) Steroid cortisone, hydrocortisone, prednisolone, triamcinolone, TEKISAMETAZON, betamethasone, and these ester bodies are mentioned.

[0020](3-ii) Non-steroidal anti-inflammatory drug sodium salicylate, aspirin, Flufenamic acid, mefenamic acid, tolfenamic acid, dichlofenac, Alclofenac, fenbufen, indomethacin, ibuprofen, Flurbiprofen, ketoprofen, naproxen, protizinic acid, Pranoprofen, fenoprofen, thia pro FEN, oxaprozin, loxoprofen, spurofen, aluminoprofen, phenylbutazon, piroxicam, tenoxicam, tialamide, tinoridine, mepirizole, etc. are mentioned.

[0021](4) Thyroid hormone preparation, such as osteocyte excitometabolism agent calcitonin, Elcitonin, and calcitonin salmon, is mentioned.

[0022](5) A pharmaceutical preparation insulin for diabetes mellitus, protamine insulin zinc, isophane-insulin zinc, tolbutamide, chlorpropamide, acetohexamide, metformin hydrochloride, buformin hydrochloride, etc. are mentioned.

[0023]Furthermore, the drug gradual release material of this invention can add various ingredients, such as apatite powder, fused silica powder, colloidal silica, and an osteoplastic factor, if needed.

[0024]A supply form of drug gradual release material of this invention is a cement type of a powder-fluid system, and the user should just use a fluid, mixing with powder. However, a cured body which processed predetermined shape beforehand depending on the case may be prepared, and this may be embedded at a bone lacking part etc.

[0025]

[Function]Although a polymerization reaction will start the drug gradual release material of this invention provided by a powder-fluid system if a fluid is mixed with powder, and hardening is completed in time to be about 3 to 15 minutes, in order to use a methacrylate system monomer, compared with the case of a dimethacrylate system monomer, the viscosity change at the time of a polymerization happens gently. Therefore, operativity is good and can fabricate freely in desired shape within a time [ to hardening ]. And since a methacrylate system monomer is a monofunctional nature monomer, the cured body has low Young's modulus, and is elastic, and destruction does not produce it easily.

[0026]After hardening in the living body,  $\text{Ca}^{2+}$  ion is eluted from glass powder or glass-ceramics powder. The eluted  $\text{Ca}^{2+}$  ion forms the apatite layer of living body resemblance in the cured body surface, as a result of reacting to the  $\text{PO}_4^-$  ion in body fluid. Thereby, a cured body can combine with a natural bone chemically.

[0027]Since drugs are furthermore contained in the cured body, it is fixed where drugs are stabilized at an early stage in the living body. And in connection with the passage of time, drugs are gradually emitted out of a cured body, and desired drug effect is obtained.

[0028]

[Example]Hereafter, this invention is explained in detail based on an example and a comparative example.

[0029]Table 1 shows the example (sample No.1-4) of this invention, and Table 2 shows a comparative example (sample No.5, 6).

[0030]

[Table 1]

| 試料池            | 実 施 例 |      |      |      |
|----------------|-------|------|------|------|
|                | 1     | 2    | 3    | 4    |
| 混合割合 (重量%)     |       |      |      |      |
| Ca含有ガラス粉末      | 70    | —    | 50   | —    |
| Ca含有セラミックス粉末   | —     | 70   | —    | 50   |
| PMMA           | 10    | 10   | 25   | 25   |
| MMA            | 20    | 20   | 25   | 25   |
| Bis-GMA/TEGDMA | —     | —    | —    | —    |
| 作 業 性          | ○     | ○    | ◎    | ◎    |
| ヤング率 (GPa)     | 6     | 6    | 5    | 5    |
| 曲げ強度 (MPa)     | 95    | 100  | 90   | 95   |
| 周囲骨との結合        | 有     | 有    | 有    | 有    |
| 炎症反応の有無        | 無     | 無    | 無    | 無    |
| 薬剤放出量 (1週)     | 3~55  | 3~50 | 1~45 | 1~40 |

[0031]

[Table 2]

| 試料池            | 比 較 例 |     |
|----------------|-------|-----|
|                | 5     | 6   |
| 混合割合 (重量%)     |       |     |
| Ca含有ガラス粉末      | 85    | —   |
| Ca含有セラミックス粉末   | —     | —   |
| PMMA           | —     | 70  |
| MMA            | —     | 30  |
| Bis-GMA/TEGDMA | 15    | —   |
| 作 業 性          | ×     | ◎   |
| ヤング率 (GPa)     | 13    | 2   |
| 曲げ強度 (MPa)     | 110   | 95  |
| 周囲骨との結合        | 有     | 無   |
| 炎症反応の有無        | 無     | 有   |
| 薬剤放出量 (1週)     | 1~55  | 1~5 |

[0032] Each sample was prepared as follows.

[0033] Ca content glass powder, Ca content glass-ceramics powder, and polymethacrylate system powder were prepared first.

[0034] As Ca content glass powder, by weight %, CaO 45%, SiO<sub>2</sub> 34%, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 16%, the thing with a mean particle diameter of 4 micrometers which has MgO 4.5% and CaF<sub>2</sub> 0.5% of presentation was used, and what heat-treated the above-mentioned glass powder for 5 hours, and crystallized it at 1050 \*\* was used for Ca content glass-ceramics powder. These powder performed the surface treatment using the silane coupling agent prepared to pH 6.

[0035] As polymethacrylate system powder, PMMA powder (the mean particle diameter of 30 micrometers, average molecular weight 130000) was prepared.

[0036] Next, weighing of Ca content glass powder, Ca content glass-ceramics powder, and the polymethacrylate system powder was carried out at a rate shown in a table, and benzoyl peroxide was further added as a polymerization initiator, and it mixed.

[0037] MMA was prepared as a methacrylate system monomer and the mixture of Bis-GMA and TEGDMA was prepared as a dimethacrylate system monomer.

[0038] Next, weighing of MMA, Bis-GMA, and the TEGDMA was carried out at a rate shown in a table, and dimethyl- p-toluidine was further added and kneaded as a polymerization accelerator.

[0039] Methotrexate (MTX) was prepared as an anticancer agent.

[0040] Thus, the sample of a powder-fluid system was obtained.

[0041] The addition of benzoyl peroxide and dimethyl- p-toluidine was made into the amount part of

duplexs, and 1.4 weight sections to total amount 100 weight section of a monomer, respectively so that it might harden in about 7 minutes. The addition of methotrexate was made into 0.25 weight sections to cement 100 weight section.

[0042]Next, each produced sample was kneaded and stiffened and the existence of combination with the Young's modulus of workability and a cured body and flexural strength, and a circumference bone, the existence of the inflammatory reaction of a circumference organization, and the burst size of drugs were evaluated, respectively. A result is shown in each table. The result of the drugs discharge examination of sample No.1, and 4 and 6 was shown also in the graph (drawing 1).

[0043]The sample of No.1 which is an example - 4 had good workability, Young's modulus was 5 - 6GPa, and flexural strength was 90 - 100MPa so that clearly from Table 1. Combination with a circumference bone was accepted and the inflammatory reaction of circumference soft tissue was observed in neither of the samples. Furthermore, the high-concentration drugs emission characteristic [ 1 / sample No./ 2 / 3-55microM and / sample No./ 3 / 3-50microM and / sample No./ 4 / 1-45microM and / sample No.] per ml for one week 1-40microM was obtained.

[0044]Since sample No.5 which is a comparative example on the other hand was using the dimethacrylate system monomer, its workability was bad, and its Young's modulus was high. Since sample No.6 did not contain Ca content glass or glass ceramics, combination with a circumference bone was not accepted, but circumference soft tissue was permitted the inflammatory reaction. Since the cured body surface will be thoroughly covered by resin, the drugs burst size was as low as 1-5microM.

[0045]Young's modulus and flexural strength kneaded and stiffened each sample, produced a 3x4x20-mm test piece, did the three point bending examination, and measured breaking load to flexural strength for Young's modulus from inclination of a stress strain curve. About the existence of combination with a circumference bone, in order to investigate ectopic bone formation, after filling up with and stiffening each sample after kneading to the hypodermic of a rat, observation which was taken out after 12-week progress and also includes the circumference organization of a cured body is carried out with an electron microscope. About the existence of the inflammatory reaction of a circumference organization, after embedding a sample like the above at the hypodermic of a rat, the soft tissue of the circumference of a sample is taken out, and the existence of a necrosis of an organization is investigated and judged with an electron microscope and an electron probe microanalyzer. The sample was \*\*\*\*(ed) to a 37 \*\* physiological saline, and the drugs discharge examination was done by exchanging the whole quantity for a salt solution every 24 hours, and measuring the burst size of drugs, after filling up the container of a core box with each sample, having stiffened it, taking out and molding in the shape of [ of 10 mm squares ] a cube.

[0046]

[Effect of the Invention]As explained above, the drug gradual release material of this invention can be coupled directly with a natural bone, without inducing an inflammatory reaction to a body tissue. It is still more possible to be hard to destroy since a cured body is elastic, and to emit drugs over a long period of time out of a cured body moreover. Since workability is good, it is suitable as the object for the adhesion fixing of the implant material in fields, such as the orthopedics field, the neurosurgery field, and the oral surgery field, the object for restoration of a bone lacking part, an object for reconstruction of a cranial lacking part, etc.

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

**DESCRIPTION OF DRAWINGS**

---

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1]It is a graph which shows the result of a drugs discharge examination.

---

[Translation done.]



\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

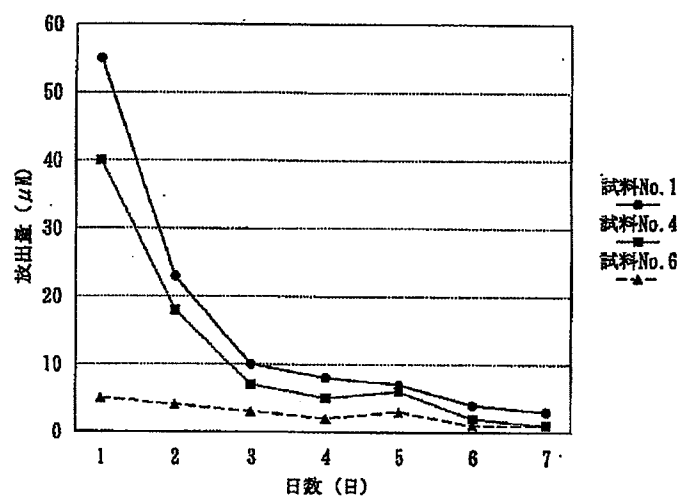
- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DRAWINGS

---

[Drawing 1]



---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-310540

(43) 公開日 平成11年(1999)11月9日

| (51) Int.Cl. <sup>6</sup> | 識別記号 | F I           |   |
|---------------------------|------|---------------|---|
| A 6 1 K 47/32             |      | A 6 1 K 47/32 | C |
| // A 6 1 K 6/00           |      | 6/00          | A |
| A 6 1 L 27/00             |      | A 6 1 L 27/00 | F |

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 5 頁)

|           |                  |          |                                            |
|-----------|------------------|----------|--------------------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願平10-134373     | (71) 出願人 | 000232243<br>日本電気硝子株式会社<br>滋賀県大津市晴嵐2丁目7番1号 |
| (22) 出願日  | 平成10年(1998)4月28日 | (72) 発明者 | 吉原 聡<br>滋賀県大津市晴嵐2丁目7番1号 日本電気硝子株式会社内        |
|           |                  | (72) 発明者 | 北村 嘉朗<br>滋賀県大津市晴嵐2丁目7番1号 日本電気硝子株式会社内       |
|           |                  | (72) 発明者 | 長寿 研<br>滋賀県大津市晴嵐2丁目7番1号 日本電気硝子株式会社内        |

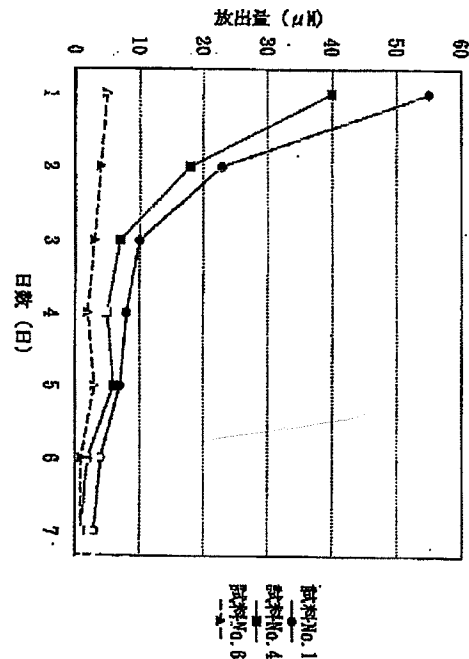
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物徐放材料

(57) 【要約】

【課題】 自然骨と直接結合することが可能であるとともに破壊しにくく、しかも作業性の良い薬物徐放材料を提供する。

【解決手段】 Ca含有ガラス及び／又は結晶化ガラス粉末と、ポリメタクリレート粉末と、メタクリレート系モノマーと、薬剤からなることを特徴とする。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 Ca含有ガラス及び／又は結晶化ガラス粉末と、ポリメタクリレート粉末と、メタクリレート系モノマーと、薬剤からなることを特徴とする薬物徐放材料。

【請求項2】 Ca含有ガラス又は結晶化ガラス粉末が、重量百分率でCaO 40～50%、SiO<sub>2</sub> 30～40%、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 10～20%、MgO 0～10%、CaF<sub>2</sub> 0～2%からなることを特徴とする請求項1の薬物徐放材料。

【請求項3】 ポリメタクリレート粉末が、ポリメチルメタクリレートからなることを特徴とする請求項1の薬物徐放材料。

【請求項4】 メタクリレート系モノマーが、メチルメタクリレートからなることを特徴とする請求項1の薬物徐放材料。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は薬物徐放材料に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】従来、整形外科分野や口腔外科分野等で用いられるインプラント材料の接着固定や骨欠損部の充填、脳神経外科分野における頭蓋欠損部の再建等に使用されるセメント材料として、自然骨と直接結合する生体活性セメントが提案されている。例えば、Caを含む無機粉末（アパタイト、Ca含有ガラス等）とジメタクリレート系モノマーと重合開始剤と重合促進剤と重合抑制剤とからなる生体活性セメントが知られている。

【0003】上記した生体活性セメントは、生体内で硬化した後、Ca含有無機粉末からCaイオンが溶出することによって自然骨と化学的に結合する。

【0004】ところで近年、腫瘍摘出後の摘出部位の治療や骨炎、骨髄炎等の治療のために、この生体活性セメントに薬剤を配合した薬物徐放材料が提案されている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】薬剤を配合したセメントは、インプラント材料を固定したり、骨欠損部等を修復するとともに、薬剤を生体内で徐々に放出し、薬効を発揮するものである。しかしながら上記材料は、硬化体のヤング率が高くて破壊し易く、また作業性が悪いという欠点を有している。

【0006】本発明の目的は、自然骨と直接結合することが可能であるとともに破壊しにくく、しかも作業性の良い薬物徐放材料を提供することである。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の薬物徐放材料は、Ca含有ガラス及び／又は結晶化ガラス粉末と、ポリメタクリレート粉末と、メタクリレート系モノマーと、薬剤からなることを特徴とする。

【0008】本発明において使用するCa含有ガラス又は結晶化ガラス粉末は、体液と接触するとCa<sup>2+</sup>イオンを溶出する性質を有するものであり、これによって硬化体が自然骨と結合できる。このようなガラス又は結晶化ガラスとしては、重量百分率でCaO 40～50%、SiO<sub>2</sub> 30～40%、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 10～20%、MgO 0～10%、CaF<sub>2</sub> 0～2%の組成を有するものが好ましい。上記組成を有するガラスや結晶化ガラスは高い生体活性を示し、しかも機械的強度が高く、硬化体の強度を高めることができる。ガラス又は結晶化ガラス粉末の含有量は5～80重量%の範囲にあることが望ましい。ガラス粉末がこれより少ないと生体活性が小さく、また樹脂成分が多くなりすぎて周囲組織に炎症反応が起こりやすくなり、逆に多すぎると硬化できなくなる。またその表面をシランカップリング処理しておくと、メタクリレート系モノマーとの馴染みがよくなって硬化体の強度が大きくなるとともに、粉末表面が疎水基を持つために血液の阻害性がなくなって硬化し易くなる。なおシランカップリング処理を施すに当たっては、弱酸～中性領域（pH5～8程度）で行うことが好ましい。これは、pHが5より低いとガラス表面が浸食されて生体活性が低くなり、pHが8より高いとシランカップリング処理が困難になるためである。

【0009】ポリメタクリレート系粉末は、メタクリレート系モノマーの重合に必要な成分であり、その含有量は5～80重量%であることが好ましく、これより多くなると相対的にCa含有ガラス又は結晶化ガラス粉末が少なくなるために生体活性が低下し、逆に少なすぎると操作性が悪くなるとともに、メタクリレート系モノマーが重合し難くなって機械的強度が低下する。なおポリメタクリレート系粉末としては、ポリメチルメタクリレート（PMMA）が好ましいが、これ以外にもメタクリル酸ポリエステル等を使用することができる。

【0010】メタクリレート系モノマーは単官能性モノマーであり、ジメタクリレート系モノマーほど高い初期強度は得られないものの、硬化時に急激に粘性が増大しないため操作性に優れる。また硬化後は弾力性のあるポリマーとなり、体内で長期にわたって安定し、機械的強度が低下し難い。メタクリレート系モノマーとしては、現在整形外科領域で使用されているメチルメタクリレート（MMA）が最も好ましいが、これ以外にもハイドロキシエチルメタクリレート（HEMA）、メタクリル酸エステル等が使用可能である。なおメタクリレート系モノマーの含有量は10～50重量%が好ましい。

【0011】なお、Caを含有するガラス又は結晶化ガラス粉末、ポリメタクリレート系粉末等からなる粉末成分と、メタクリレート系モノマーからなる液体成分の粉液比は、重量比で粉末：液体が50：50～90：10であることが望ましい。

【0012】また硬化に際して、重合開始剤や重合促進

剤を必要とする。

【0013】重合開始剤としては、過酸化ベンゾイル、トリ-n-ブチルボラン等を使用することができる。またd1-カンファーキノンの増感剤を用いることにより光重合型にすることもできる。これらの重合開始剤の添加量はモノマー100重量部に対して0.1~5重量部であることが好ましい。重合開始剤の添加量が0.1重量部より少ないとその効果に乏しく、5重量部より多いと作業時間に対して硬化時間が短くなりすぎて実使用が困難になる。

【0014】重合促進剤としては、ジメチルーP-ートルイジン等の第3級アミンを使用することができ、その添加量はモノマー100重量部に対して0.1~5重量部であることが好ましい。重合促進剤が0.1重量部より少ないとモノマーを重合させる際に100℃以上に加熱しなければならない場合があり、実際の手術場での使用が困難となる。また5重量部より多いと硬化時間が速くなり過ぎて作業性が悪くなる。

【0015】本発明の薬物徐放材料は、上記成分に加え、さらに薬剤を含有してなる。薬剤の含有量は薬剤の種類によっても異なるが、生体活性セメント100重量部に対して0.05~10.0重量部程度が好ましい。また使用する薬剤には特に制限はないが、セメントの適用部位が骨、関節、歯根等であることから以下のような薬剤が例示される。

#### 【0016】(1) 抗生物質

抗生物質の種類は特に制限されるものではないが、骨炎や骨髄炎に対して有効なものを使用することが好ましい。特にセファレキシン、セファゾリン、セファノリジン、セファロチン、セファクロル等のセファム系抗生物質、アンピシリン、カルベニシリン、スルベニシリン等のペニシリン系抗生物質、ゲンタマイシン、ジベカシン(パニマイシン)、カナマイシン、ベカナマイシン、(カネドマイシン)、トブラマイシン、シソマイシン等のアミノグリコシド系抗生物質、エリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質、ミノサイクロン(ミノマイシン)等のテトラサイクリン系抗生物質、バシトラシン、バンコマイシン、ボリミキシン等のペプトイド系抗生物質等が例示される。またリンコマイシン、クリンダマイシン、ノボビオシン、フシジン酸、リファンピシン、ネオマイシン、リビドマイシン等も使用できる。

#### 【0017】(2) 抗癌剤

抗癌剤の種類は特に限定されるものではないが、骨癌、骨腫瘍、骨髄腫、骨肉腫に有効なシクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、ラニムスチン等が好適に使用される。この他にもブスルファン、チオテパ等のアルキル化剤、メソトレキサート、6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシド、フロクスウリジン(FUDR)、UFT等の代謝拮抗剤、ダウノマイシン、アドリアマイシン、マイトマイシン、

ブレオマイシン、ネオカルチノスタチン、メソトレキサート(MTX)等の抗癌性抗生物質、及びビンブラスチン、ビンクリスチン等の植物アルカロイド、クレスチン等の免疫強化剤等が挙げられる。

#### 【0018】(3) 抗炎症剤

抗炎症剤としては、特に抗リウマチ作用を有するものが好適に使用される。

#### 【0019】(3-i) ステロイド剤

コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン及びこれらのエステル体が挙げられる。

#### 【0020】(3-ii) 非ステロイド抗炎症剤

サリチル酸ナトリウム、アスピリン、フルフェナム酸、メフェナム酸、トルフェナム酸、ジクロフェナック、アルクロフェナック、フェンブフェン、インドメタシン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プロチジン酸、アラノプロフェン、フェノプロフェン、チアプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、チアラミド、チノリジン、メピリゾール等が挙げられる。

#### 【0021】(4) 骨細胞代謝促進剤

カルシトニン、エルシトニン、サケカルシトニン等の甲状線ホルモン製剤が挙げられる。

#### 【0022】(5) 糖尿病用製剤

インスリン、プロタミンインスリン亜鉛、イソフェンインスリン亜鉛、トルブタミド、クロルプロバミド、アセトヘキサミド、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン等が挙げられる。

【0023】さらに本発明の薬物徐放材料は、必要に応じてアパタイト粉末、溶融シリカ粉末、コロイダルシリカ、骨形成因子等種々の成分を添加することができる。

【0024】なお、本発明の薬物徐放材料の提供形態は、粉末-液体系のセメントタイプであり、ユーザーは粉末と液体を混合して使用すればよい。しかし場合によっては、予め所定の形状に加工した硬化体を用意し、これを骨欠損部に埋入してもよい。

#### 【0025】

【作用】粉末-液体系で提供される本発明の薬物徐放材料は、粉末と液体を混合すると重合反応が起こり、3~15分程度の時間で硬化が完了するが、メタクリレート系モノマーを使用するために、ジメタクリレート系モノマーの場合に比べて重合時の粘性変化が緩やかに起こる。従って操作性がよく、硬化までの時間内に所望の形状に自由に成形できる。しかもメタクリレート系モノマーが単官能性モノマーであるため、その硬化体はヤング率が低くて弾力性があり、破壊が生じにくい。

【0026】また生体内で硬化した後は、ガラス粉末や結晶化ガラス粉末からCa<sup>2+</sup>イオンを溶出する。溶出し

た $\text{Ca}^{2+}$ イオンは体液中の $\text{PO}_4^{3-}$ イオンと反応する結果、硬化体表面に生体類似のアパタイト層を形成する。これにより硬化体が自然骨と化学的に結合することができる。

【0027】さらに硬化体中に薬剤が含まれているため、薬剤が生体内で早期に安定した状態で固定される。そして、時間の経過に伴って薬剤が硬化体中から徐々に放出され、所望の薬効が得られる。

【0028】

【実施例】以下、本発明を実施例及び比較例に基づいて詳細に説明する。

【0029】表1は本発明の実施例（試料No. 1～4）、表2は比較例（試料No. 5、6）を示すものである。

【0030】

【表1】

| 試料No.          | 実 施 例 |      |      |      |
|----------------|-------|------|------|------|
|                | 1     | 2    | 3    | 4    |
| 混合割合（重量％）      |       |      |      |      |
| Ca含有ガラス粉末      | 70    | —    | 50   | —    |
| Ca含有結晶化ガラス粉末   | —     | 70   | —    | 50   |
| PMMA           | 10    | 10   | 25   | 25   |
| MMA            | 20    | 20   | 25   | 25   |
| Bis-GMA/TEGDMA | —     | —    | —    | —    |
| 作 業 性          | ○     | ○    | ◎    | ◎    |
| ヤング率（GPa）      | 6     | 6    | 5    | 5    |
| 曲げ強度（MPa）      | 95    | 100  | 90   | 95   |
| 周囲骨との結合        | 有     | 有    | 有    | 有    |
| 炎症反応の有無        | 無     | 無    | 無    | 無    |
| 薬剤放出量（1週）      | 3～55  | 3～50 | 1～45 | 1～40 |

【0031】

【表2】

| 試料No.          | 比 較 例 |     |
|----------------|-------|-----|
|                | 5     | 6   |
| 混合割合（重量％）      |       |     |
| Ca含有ガラス粉末      | 85    | —   |
| Ca含有結晶化ガラス粉末   | —     | —   |
| PMMA           | —     | 70  |
| MMA            | —     | 80  |
| Bis-GMA/TEGDMA | 15    | —   |
| 作 業 性          | ×     | ◎   |
| ヤング率（GPa）      | 13    | 2   |
| 曲げ強度（MPa）      | 110   | 95  |
| 周囲骨との結合        | 有     | 無   |
| 炎症反応の有無        | 無     | 有   |
| 薬剤放出量（1週）      | 1～55  | 1～5 |

【0032】各試料は次のようにして調製した。

【0033】まずCa含有ガラス粉末、Ca含有結晶化ガラス粉末、及びポリメタクリレート系粉末を用意した。

【0034】Ca含有ガラス粉末としては、重量％で $\text{CaO}$  45%、 $\text{SiO}_2$  34%、 $\text{P}_2\text{O}_5$  16%、 $\text{MgO}$  4.5%、 $\text{CaF}_2$  0.5%の組成を有する平均粒径 $4\mu\text{m}$ のものを使用し、またCa含有結晶化ガラス粉末には、上記ガラス粉末を $1050^\circ\text{C}$ で5時間熱処理して結晶化させたものを使用した。なおこれらの粉

末は、 $\text{pH}6$ に調製したシランカップリング剤を用いて表面処理を施した。

【0035】ポリメタクリレート系粉末としては、PMMA粉末（平均粒径 $30\mu\text{m}$ 、平均分子量130000）を用意した。

【0036】次にCa含有ガラス粉末、Ca含有結晶化ガラス粉末、及びポリメタクリレート系粉末を表に示す割合で秤量し、さらに重合開始剤として過酸化ベンゾイルを添加して混合した。

【0037】また、メタクリレート系モノマーとしてMMAを、ジメタクリレート系モノマーとしてBis-GMAとTEGDMAの混合物を用意した。

【0038】次に、MMA、Bis-GMA及びTEGDMAを表に示す割合で秤量し、さらに重合促進剤としてジメチル-p-トルイジンを添加して混練した。

【0039】また抗癌剤としてメソトレキセート（MTX）を用意した。

【0040】このようにして粉末-液体系の試料を得た。

【0041】なお過酸化ベンゾイル、ジメチル-p-トルイジンの添加量は、約7分で硬化するように、それぞれモノマーの総量100重量部に対して2重量部及び1.4重量部とした。メソトレキセートの添加量は、セメント100重量部に対して0.25重量部とした。

【0042】次に作製した各試料を混練して硬化させ、作業性、硬化体のヤング率及び曲げ強度、周囲骨との結合の有無、周囲組織の炎症反応の有無及び薬剤の放出量

についてそれぞれ評価した。結果を各表に示す。なお試料No. 1、4及び6の薬剤放出試験の結果はグラフ(図1)にも示した。

【0043】表1から明らかなように、実施例であるNo. 1～4の試料は、作業性が良好であり、ヤング率が5～6 GPa、曲げ強度が90～100 MPaであった。また周囲骨との結合が認められ、周囲軟部組織の炎症反応は何れの試料にも認められなかった。さらに試料No. 1が1週間に亘って1 ml 当たり3～55  $\mu$ M、試料No. 2が3～50  $\mu$ M、試料No. 3が1～45  $\mu$ M、試料No. 4が1～40  $\mu$ Mという高濃度の薬剤放出特性が得られた。

【0044】一方、比較例である試料No. 5は、ジメタクリレート系モノマーを使用しているために作業性が悪く、またヤング率が高かった。試料No. 6はCa含有ガラス又は結晶化ガラスを含有していないために周囲骨との結合が認められず、周囲軟部組織には炎症反応が認められた。また硬化体表面が完全に樹脂で覆われてしまうために薬剤放出量が1～5  $\mu$ Mと低かった。

【0045】なおヤング率及び曲げ強度は、各試料を混練して硬化させ、3×4×20 mmの試料片を作製して3点曲げ試験を行い、応力歪曲線の傾きからヤング率を、破壊荷重から曲げ強度を測定した。周囲骨との結合の有無については、異所性骨形成を調査するためにラッ

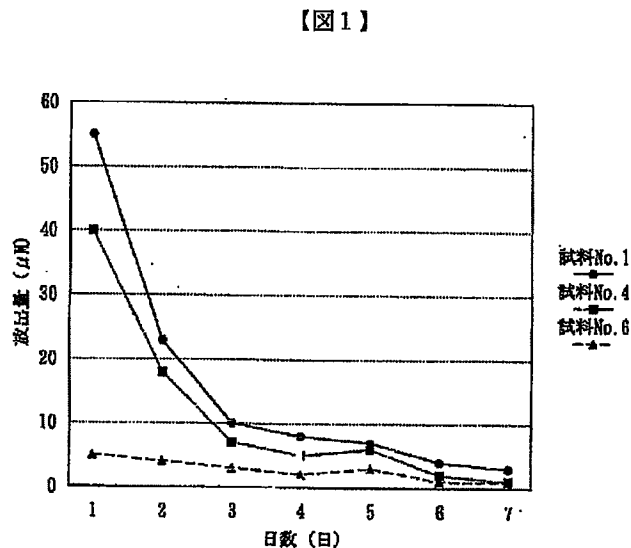
トの皮下に混練後の各試料を充填し、硬化させた後、12週経過後に取り出して硬化体の周囲組織も含めた観察を電子顕微鏡にて実施したものである。周囲組織の炎症反応の有無については、上記と同様にして試料をラットの皮下に埋入した後、試料周囲の軟部組織を取り出し、電子顕微鏡及び電子線マイクロアナライザーにて組織の壊死の有無を調査し、判定したものである。薬剤放出試験は、各試料を箱型の容器に充填して硬化させ、取り出して10 mm角の立方体状に成型した後、37℃の生理食塩水に試料を漬浸し、24時間毎に食塩水を全量交換して薬剤の放出量を測定することにより行った。

【0046】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の薬物徐放材料は、生体組織に対して炎症反応を誘起することなく、自然骨と直接結合することができる。さらに硬化体は弾力性があるため破壊しにくく、しかも硬化体中から薬剤を長期にわたって放出することが可能である。また作業性がよいため、整形外科分野、脳神経外科分野、口腔外科分野等の領域におけるインプラント材料の接着固定用、骨欠損部の充填用、頭蓋欠損部の再建用等として好適である。

【図面の簡単な説明】

【図1】薬剤放出試験の結果を示すグラフである。



フロントページの続き

(72)発明者 奥長 清行  
滋賀県大津市晴嵐2丁目7番1号 日本電  
気硝子株式会社内